



70 ANNI DI REUMATOLOGIA ALLE MOLINETTE

Le ARTRITI REATTIVE: Vecchi e nuovi patogeni

11 Ottobre 2019



Dott.ssa Francesca Canta

SCDU MALATTIE INFETTIVE 2
Città della salute e della Scienza
di Torino

DEFINIZIONE

Artriti insorte dopo una infezione (1 – 6 settimane)

Major criteria

- (1) Arthritis with 2 of 3 of the following findings.
 - (i) Asymmetric
 - (ii) Mono- or oligoarthritis
 - (iii) Affection predominantly in lower limbs
- (2) Preceding symptomatic infection with 1 or 2 of the following findings.
 - (i) Enteritis (diarrhoea for at least 1 day, 3 days, to 6 weeks before the onset of arthritis)
 - (ii) Urethritis (dysuria or discharge for at least 1 day, 3 days, to 6 weeks before the onset of arthritis)

Minor criteria, atleast one of the following

- (1) Evidence of triggering infection
 - (i) Positive nucleic acid amplification test in the morning urine or urethral/cervical swab for *Chlamydia trachomatis*
 - (ii) Positive stool culture for enteric pathogens associated with ReA
- (2) Evidence of persistent synovial infection (positive immunohistology or PCR for *Chlamydia*)

Definition of reactive arthritis

Definite ReA: both major criteria and a relevant minor criterion

Probable ReA: (1) both major criteria, but no relevant minor criteria or (2) major criteria 1 and one or more of minor criteria.

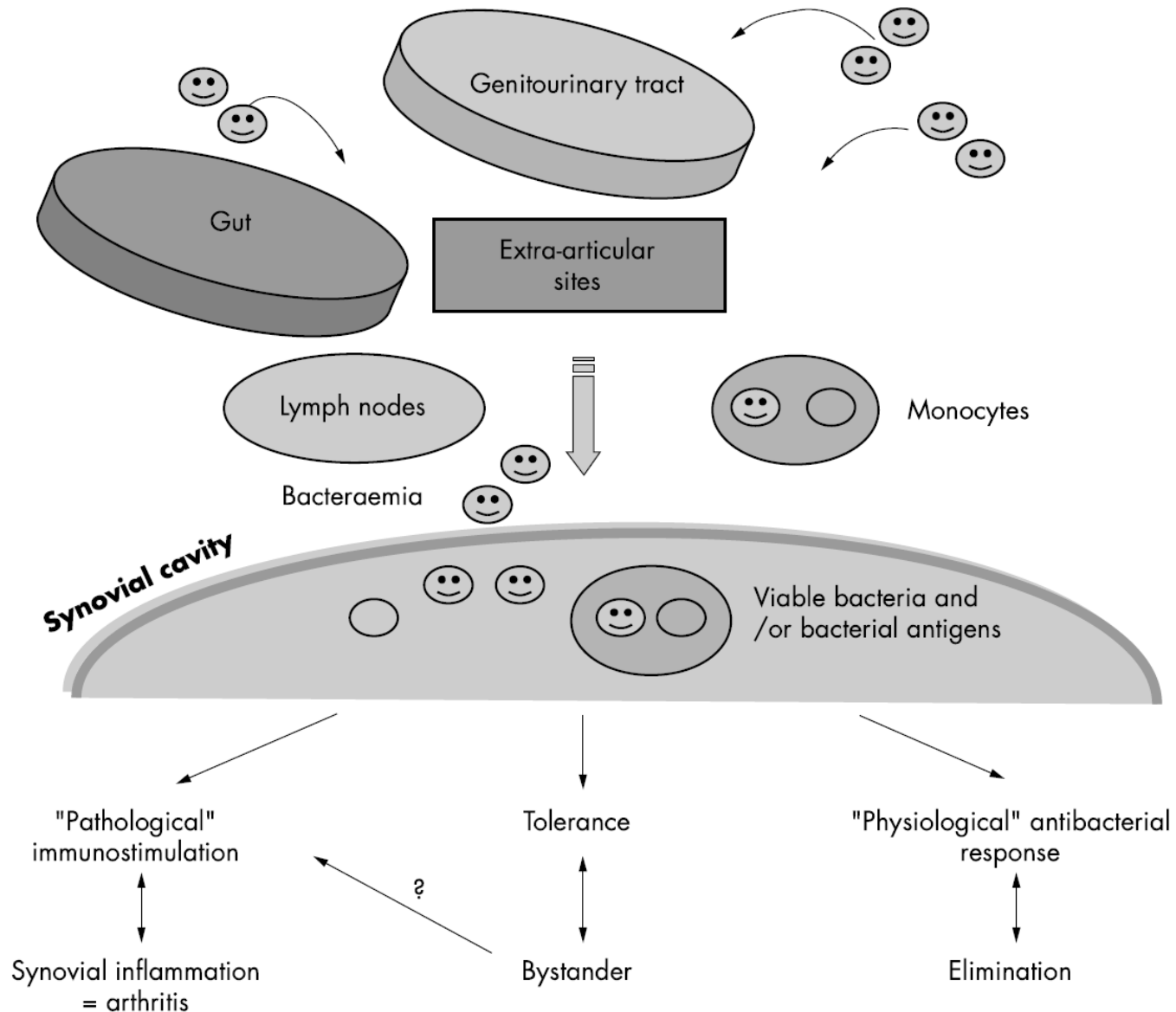
Exclusion criteria

Other causes for acute arthritis

"Classical" candidates

- *Chlamydia trachomatis*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Yersinia enterocolitica* and *pseudotuberculosis*
- *Shigella flexneri* and *sonnei*
- *Salmonella typhimurium*, *enteritidis* and others
- *Campylobacter jejuni*

PATOGENESI: interazione OSPITE-BATTERI



MICROBIOMA SINOVIALE

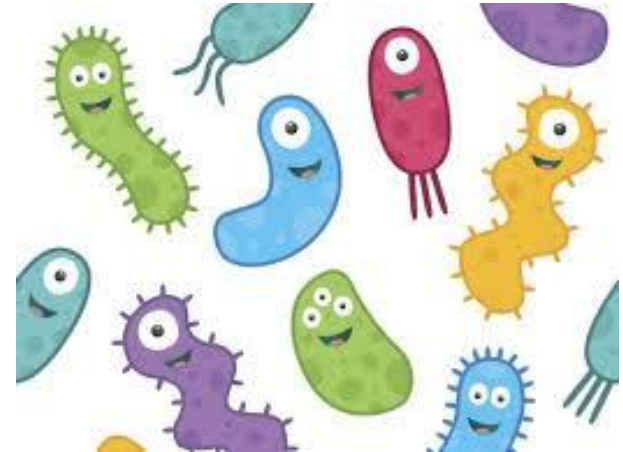
Isolamenti microbiologici intra-articolari artrite reattiva

C. trachomatis:

inclusi intracellulari sinoviali 1970

DNA cavità articolare

RNA messaggero e ribosomiale alla RT-PCR (t/2 di minuti)



DNA a livello sinoviale:

Yersinia, Shigella, Campylobacter, Salmonella:

C. pneumoniae e Borrelia burgdorferi

Propionibacterium acnes

Mycobacterium bovis



MICROBIOMA SINOVIALE???



RNA a livello sinoviale in pazienti con **artrite reumatoide** identificate 92 specie:
Corynebacterium, *E coli*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Leptospira*, *Methylobacterium*

DNA a livello sinoviale in **volontari sani**:
C. trachomatis

PATOGENESI

Modulazione antigenica

C. trachomatis: down-regulation degli antigeni di membrana. Meccanismo indotto *in vitro* da tp ATB prolungata

B. burgdorferi: down-regulation antigeni di superficie (OspA) esprimendo un Ag differente (OspC) per sfuggire al sistema immunitario dell'ospite

Mimetismo molecolare - Omologia con proteine dell'Ospite

B. burgdorferi: OspA omologa a Ag espresso da linfociti, PMN, monociti

Interazione con il sistema immunitario

Risposta Th1/Th2 sbilanciata a favore di **Th2**

Modulazione di **HLA-B27** da parte di Yersinia o Salmonella

Persistenza intracellulare

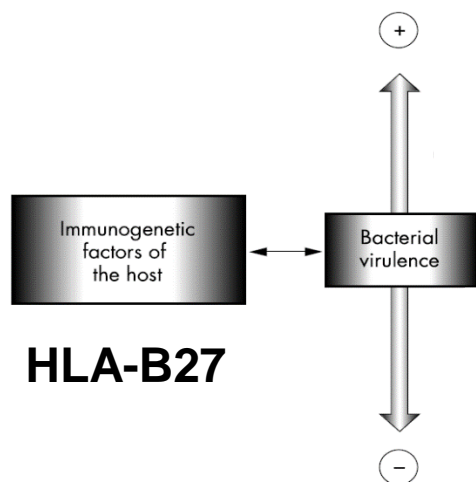
Sinoviociti: *C. trachomatis*, *B. burgdorferi*

Cellule della mucosa intestinale e gangliociti: *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*

Monociti: reservoirs e trasportatori

PATOGENESI: interazione OSPITE-BATTERI

Arthritis related to a slow synovial infection
("slow bacterial infection" or "infection reactive arthritis")
(*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Borrelia burgdorferi*)



Arthritis linked to an extra-articular site of infection
("infection triggered reactive arthritis")
(*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*)

Asymptomatic "bystander"
bacterial presence

Artrite reattiva di tipo infettivo cronico

Persistenza intra-articolare di organismi a lenta crescita con virulenza attenuata

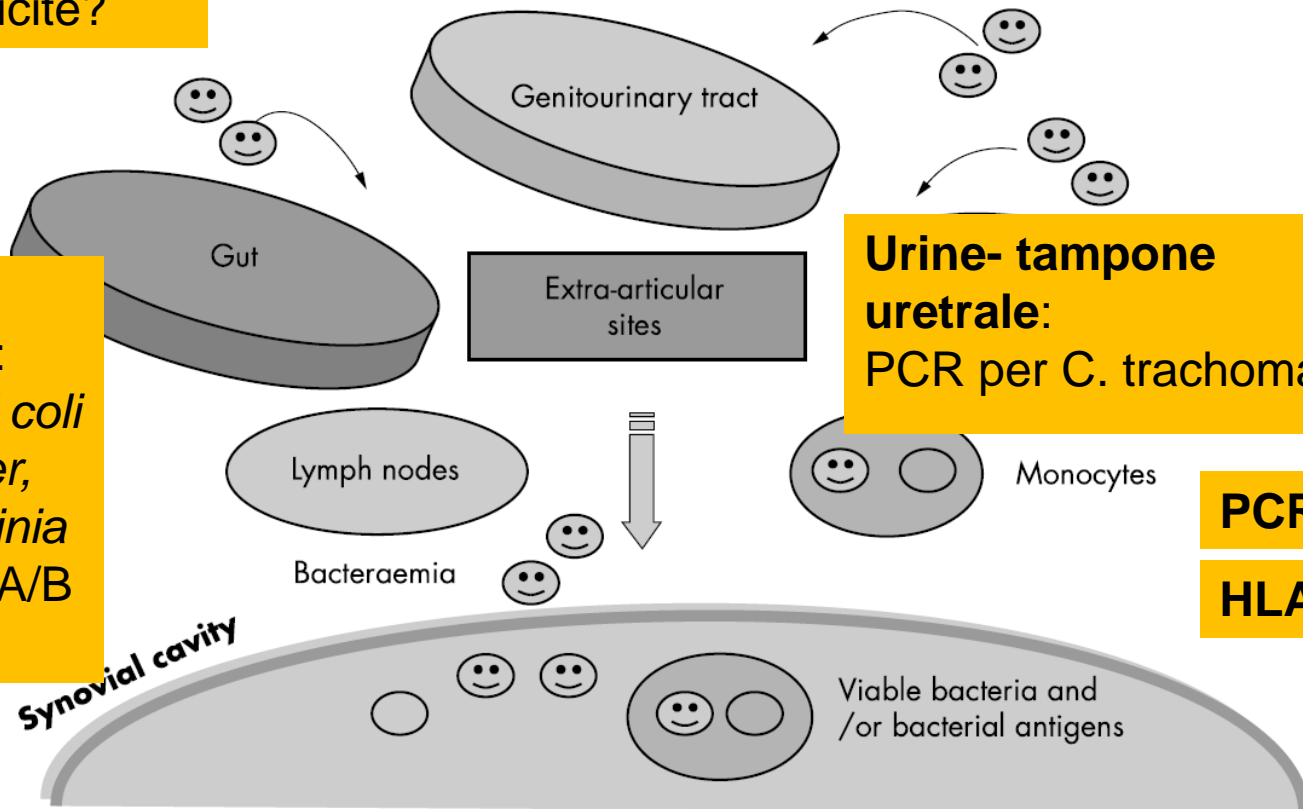
Artrite reattiva di tipo asettico

Persistenza di antigeni batterici
Persistenza batterica a livello della mucosa digestiva e gangli linfatici
Saltuario trasporto sinoviale da parte dei monociti

ReA - DIAGNOSI

Anamnesi di recente
infezione: diarrea?
Uretrite? Cervicite?

FECl:
coprocoltura:
Salmonella, E coli
Campylobacter,
Shigella, Yersinia
GDH, tossine A/B
per **C difficile**



Urine- tampone
uretrale:
PCR per *C. trachomatis*

PCR, VES

HLA-B27 ?

Liquido sinoviale:
5.000-50.000 WBC
Colturale negativo
PCR per *C. trachomatis*

"Pathological"
immunostimulation
↕
Synovial inflammation
= arthritis

Bystander

"Physiological" antibacterial
response
↕
Elimination

Musculoskeletal manifestations of reactive arthritis

Peripheral

Monoarthritis or asymmetric > symmetric oligoarthritis (especially large joints of lower extremities)

Enthesitis (tendon/bone insertion points—Achilles tendonitis or plantar fasciitis > knees or upper extremities)

Dactylitis (sausage digit fingers or toes)

Axial

Spine (lumbar > thoracic/cervical)

Sacroiliac joints





Extraarticular manifestations of reactive arthritis

Genitourinary: Urethritis, cervicitis, salpingo-oophoritis, cystitis, prostatitis

Mucous membranes: Painless oral ulceration

Cutaneous: Keratoderma blennorrhagica, circinate balanitis, erythema nodosum

Ophthalmologic: Conjunctivitis, keratitis, episcleritis, or anterior uveitis

Cardiac: Aortic valvular insufficiency, pericarditis, heart block

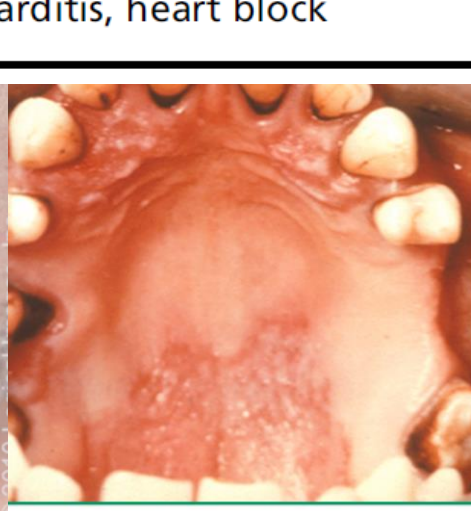
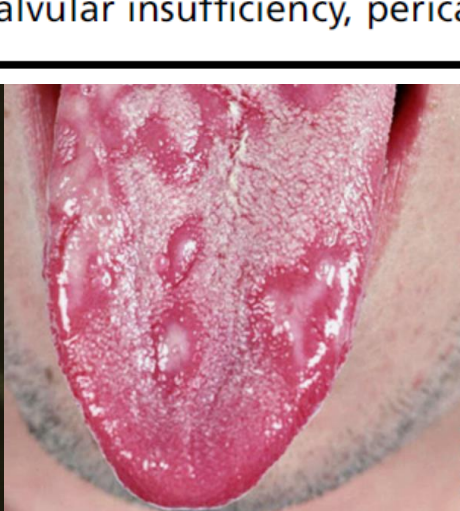
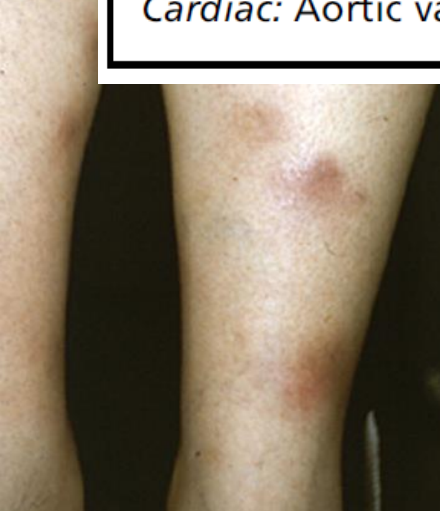


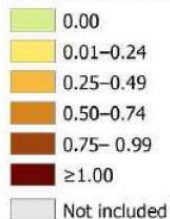
Table 2 List of the “classical” and “new” arthritogenic agents implicated in reactive arthritis

“Classical” candidates	“New” candidates
<ul style="list-style-type: none">• <i>Chlamydia trachomatis</i>• <i>Ureaplasma urealyticum</i>• <i>Yersinia enterocolitica</i> and <i>pseudotuberculosis</i>• <i>Shigella flexneri</i> and <i>sonnei</i>• <i>Salmonella typhimurium</i>, <i>enteritidis</i> and others• <i>Campylobacter jejuni</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Chlamydia pneumoniae</i>• <i>Mycoplasma hominis</i> and <i>fermentans</i>• <i>Neisseria gonorrhoeae</i>• <i>Borrelia burgdorferi</i>• <i>Clostridium difficile</i>• β-Haemolytic streptococci• <i>Propionibacterium acnes</i>• <i>Escherichia coli</i>• <i>Helicobacter pylori</i>• <i>Brucella abortus</i>• Calmette – Guerin Bacillus• <i>Leptospira</i>• <i>Bartonella</i>• <i>Tropheryma whippelii</i>• <i>Gardnerella vaginalis</i>• <i>Giardia lamblia</i>

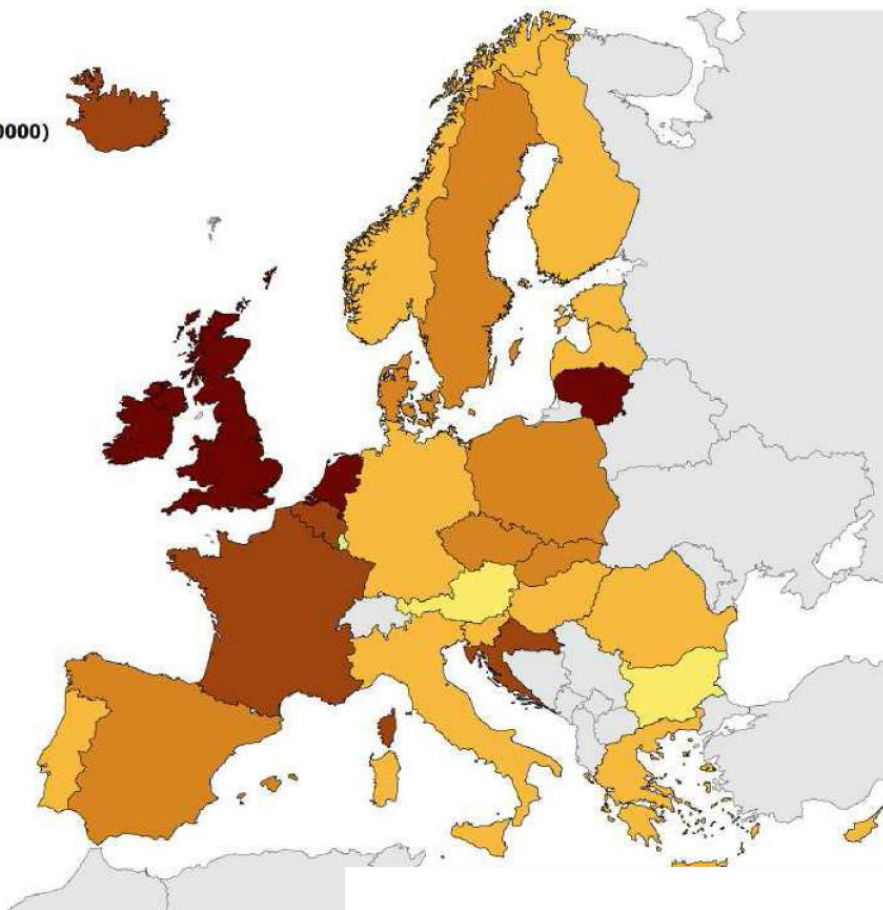
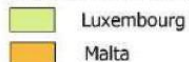
Neisseria meningitidis
Chikungunya



Notification rate (N/100000)



Countries not visible in the main map extent



ITALIA

196 casi 2017

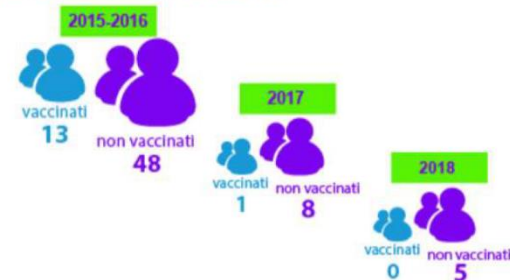
> Incidenza < 4 anni

Tasso di notifica 0.32

Sierogruppo B 42%

Sierogruppo C: 24%

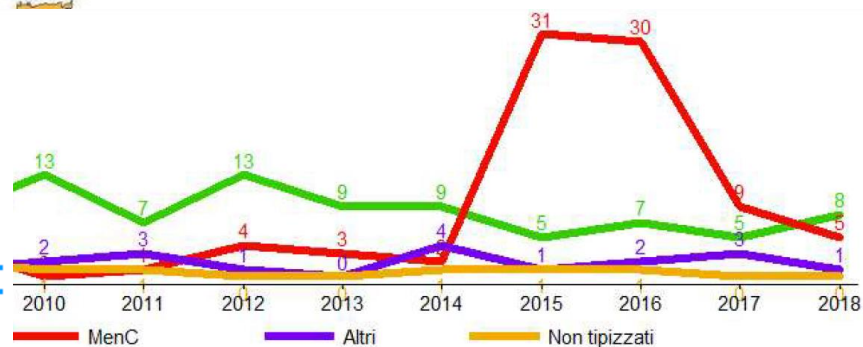
Numero di casi di MenC



Il caso "Meningite in Toscana"

→ ampia diffusione del batterio meningococco C (MenC)
ceppo C:ST-11

→ responsabile negli anni 2015-2016 di 61 casi di MBI da meningococco con 13 decessi (letalità: 21,3%)

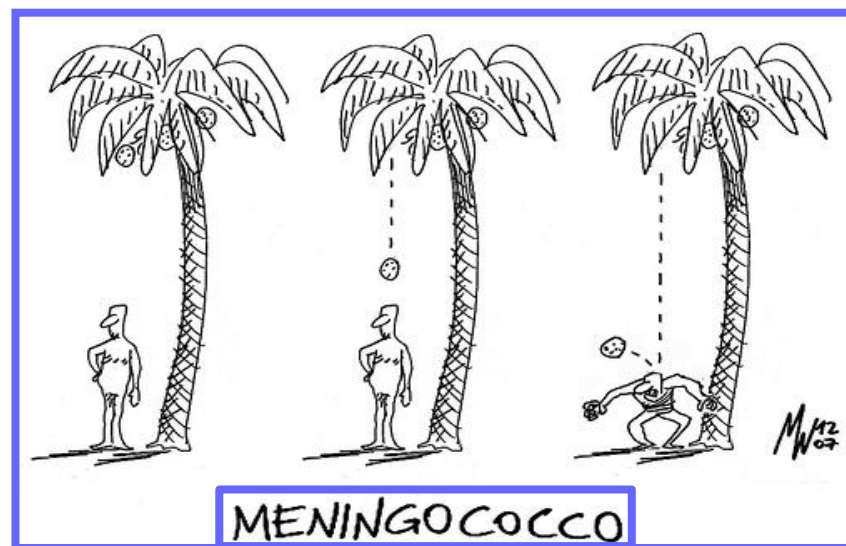


MENINGOCOCCO

Sindrome meningea

Sepsi meningococcica con
trombosi, ischemia, CID

Sepsi con insufficienza
surrenalica acuta,
ipotensione e shock



Febbre



Rigidità Nucale



Sensibilità alla luce



Nausea/Vomito



Malessere
Generale



Rash Cutaneo

ARTRITE REATTIVA MENINGOCOCCICA

Artrite: 2-12.5%

Sierogruppi **B e C**

■ Artrite settica: sepsi senza meningite

- Esordio precoce
- Oligoarticolare
- Colturale: N meningitidis
- Ginocchio e caviglia++
- Rapido miglioramento cor ATB

■ Artrite reattiva: meningite, no sepsi

- 4-10 gg dopo meningite
- Oligo-poliarticolare
- Grandi articolazioni
- Colturale negativo

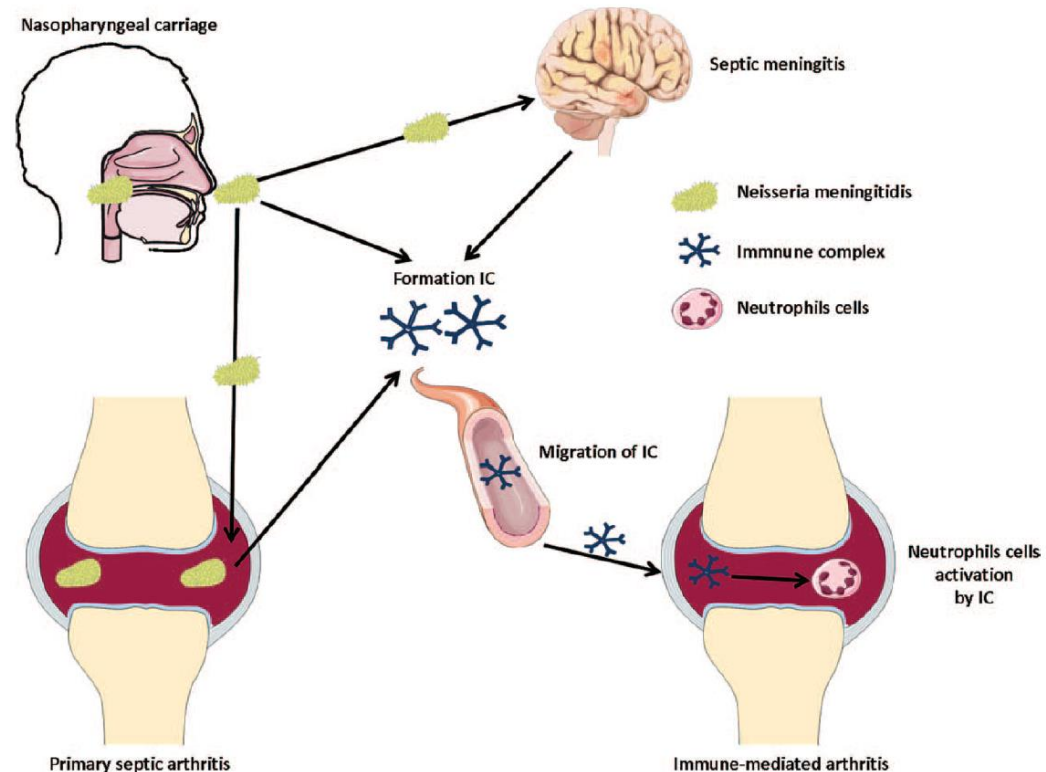
Observational Study

Medicine®

OPEN

Arthritis secondary to meningococcal disease

Masson-Behar V. *Medicine* (2017) 96:29(e7573)

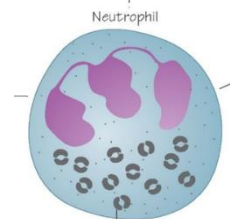


+ Synovial cultures (84%)

+ Blood cultures positive (32.5%)

+ Nasopharyngeal cultures (11.5%)

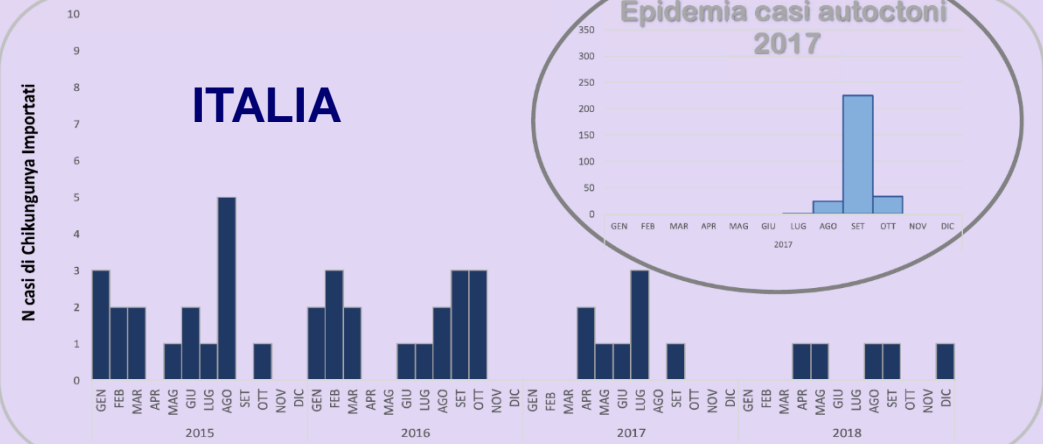
MenC is the most frequent serogroup in PMSA (40.43%)



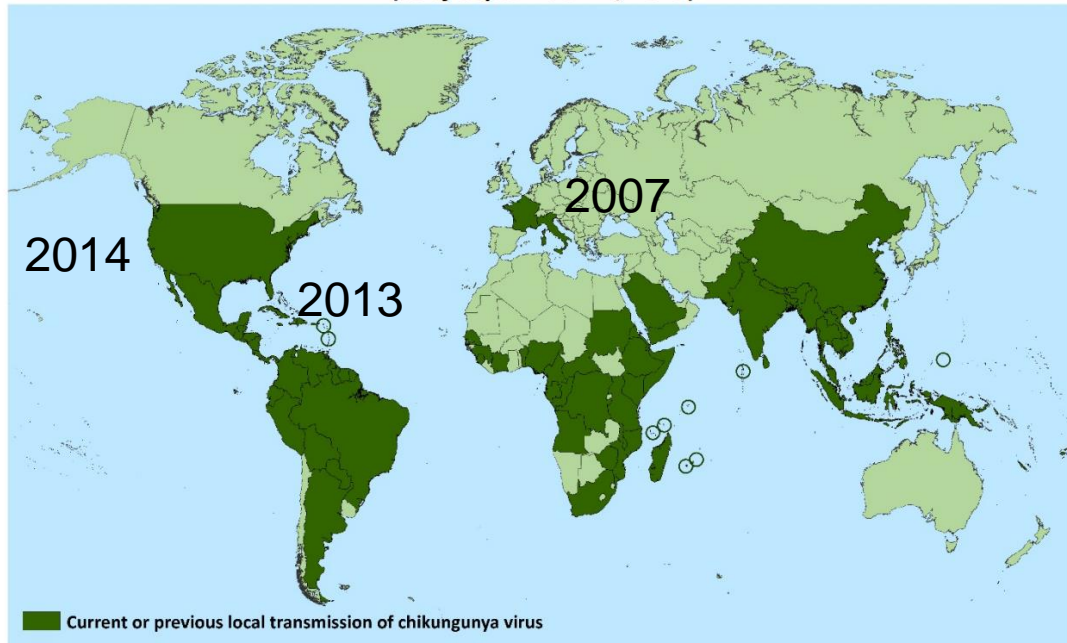
CHIKUNGUNYA – «che torce e piega»

Alphavirus
Arbovirosi , trasmesso da
Aedes aegypti e/o *Ae albopictus*
Outbreaks di trasmissione
locale in Italia 2007 e 2017

Storico 2015-2018



Countries and territories where chikungunya cases
(as of September 17, 2019)



*Does not include countries or territories where only imported cases have been documented.

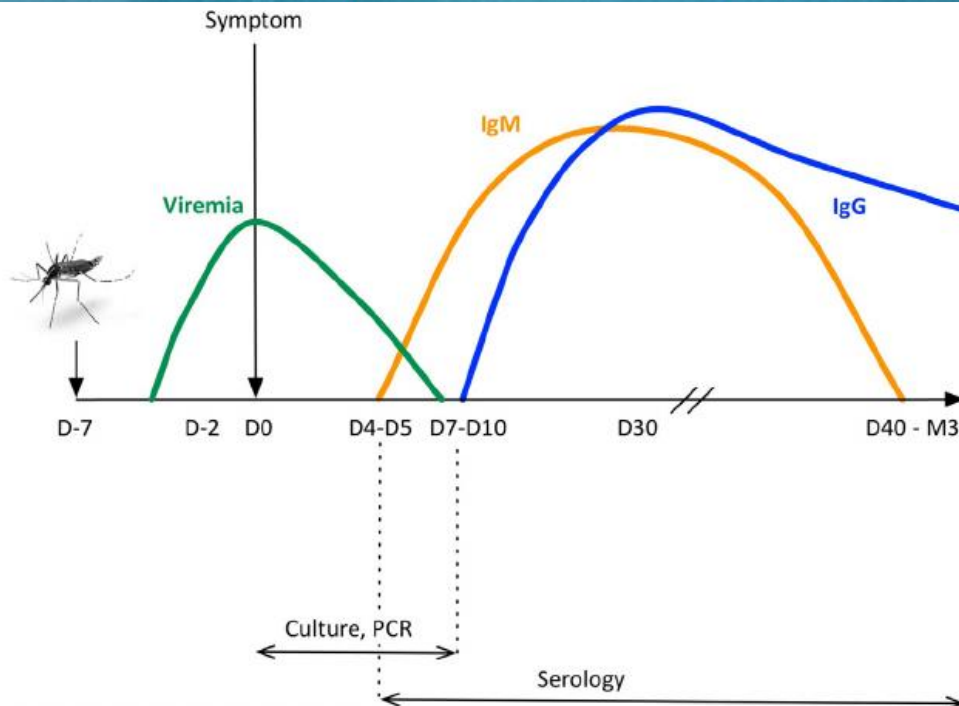


CHIKUNGUNYA SYMPTOMS



Stadio acuto G1-21

- Incubazione: 3 to 7 gg (range: 1-12)
- Febbre (90-96%) : alta, 3-5 days
- Artralgie multiple +/- artite (95-100%) : the CHIK signature
- Disabilità ++
- cefalea, rash, edema
- Miglioramento completo entro 10-12 gg, oppure no...



Sintomi e segni articolari

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY

Vol. 70, No. 4, April 2018, pp 484–495

DOI 10.1002/art.40403

© 2017, American College of Rheumatology



Poliartralgie

- Bilaterali, simmetriche, distali > 10 articolazioni
- Sinovite + edema periarticolare +/- versamento articolare

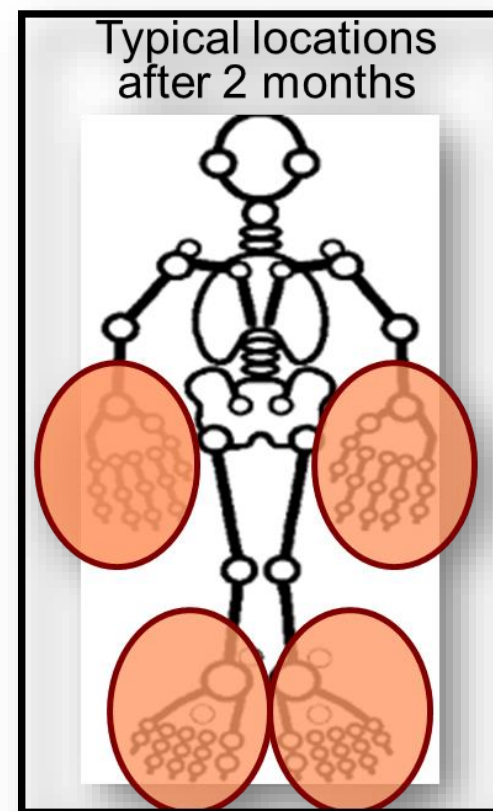


Tendinopatia

- Comune dopo 1 settimana
- Prevalentemente distale

Stadio post-acute W4 to W12

- Persistenza clinica o recidiva
- Esacerbazione al M2-M3
- Astenia e depressione
- Sintomi osteo-tendino-articolari +++
- Sedi iniziali +/- nuove sedi



Stadio cronico dal M4 ...

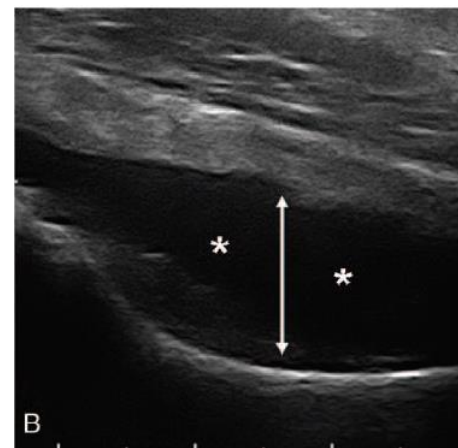
- Circa **50%** sviluppa un **dolore cronico** articolare (mesi - anni)
- **Fattori associati a cronicizzazione:**
 - **Intensità** di dolore, flogosi (PCR) e viremia durante la **fase acuta**
 - **Età** > 45 years
- Dolore + disturbi mentali e del sonno
- Dolore poco responsivo agli analgesici (solo 26% sollievo)

Caso clinico

- Uomo di 75 anni. TURB per Ca papillare vescicale 03/2019
- 12/04/2019 avvia instillazioni settimanali endovesicali di BCG per 6 sedute, poi 1 volta al mese

Dopo 5 gg dalla 7° instillazione: congiuntivite, febbre, artrite ginocchio dx e caviglia sx (dolore, calore, eritema, edema, ballottamento)

- Versamento articolare all'ETG
- **Liquido sinoviale:** 20000 GB/ul, colturale negativo ; BAAR e PCR per MTB complex neg, colturale micobatteri neg
- **Ematici:** GB 15000/ul, VES 93 mm/h,
- FR, ANA, ENA, Anti CCP neg
- TB test quantiferon neg
- **HLA B27 +**



Artrite reattiva da BCG

Review

Autoimmunity Reviews 12 (2013) 1150–1159

Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer: our clinical experience and systematic review of the literature

Luigi Bernini, Carlo Umberto Manzini, Dilia Giuggioli, Marco Sebastiani, Clodoveo Ferri *




Osteoarticular side effects of BCG therapy

Joint Bone Spine 73 (2006) 24–28

Gaëlle Clavel, Franck Grados *, Pascal Lefauveau, Patrice Fardellone

- **Numero di istillazioni di BCG prima dei sintomi: 5 in media**
- **Poliartrite simmetrica 55%: piccole articolazioni**
- **Oligoartrite asimmetrica 37%: ginocchio, caviglia**
- **Durata media dei sintomi: 64.6 d. Guarigione a 6 mesi: 93.2%**
- **HLA B27 + 53%**
- **Manifestazioni extra-articolari**
 - Febbre 70%
 - Sintomi oculari 49.6%
 - Sintomi urinari 23%
 - Tendinite 11%. Dattilite 11%. Spondilite 9-19%



Box 6

Differential diagnosis of reactive arthritis

Septic arthritis (inflammatory monoarthritis or oligoarthritis)

Disseminated gonococcal infection (genitourinary symptoms, arthritis)

Enteroviral infection (diarrhea, arthritis)

Whipple's disease (acute oligoarthritis or chronic polyarthritis)

Inflammatory bowel disease (diarrhea, arthritis)

Behçets disease (diarrhea, arthritis, skin and genital ulcers, rash, uveitis)

Crystalline arthropathy

Lyme disease

Poststreptococcal arthritis

Grazie...

